

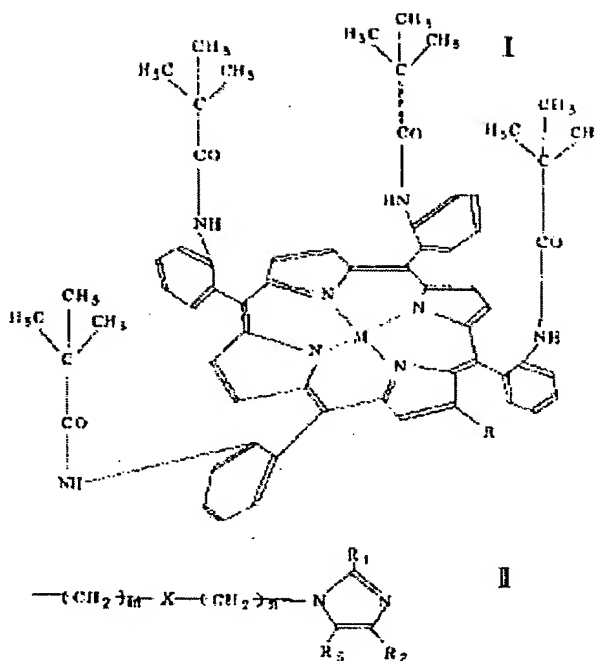
## OXYGEN ADSORBING AND DESORBING AGENT

Patent number: JP59162924  
 Publication date: 1984-09-13  
 Inventor: EJIMA KIYOSHI; others: 03  
 Applicant: HIDETOSHI TSUCHIDA  
 Classification:  
 - international: B01D53/14  
 - european:  
 Application number: JP19830038609 19830309  
 Priority number(s):

## Abstract of JP59162924

**PURPOSE:** To provide an oxygen adsorbing and desorbing agent capable of reversibly bonding the oxygen molecule in an aqueous medium, a non-protonic solvent or lysosome constituted by using a metal-2-substituted-picketfence porphyrin complex having a specific general formula as an effective component.

**CONSTITUTION:** An oxygen adsorbing and desorbing agent contains a metal-2-substituted-5,10,15,20-tetra [alpha, alpha, alpha, alpha-(o-pivalamide)phenyl] porphyrin complex represented by general formula I [wherein M is a ferric ion and R is an imidazole derivative group represented by formula II (wherein m is 1 or 2, n is an integer of 3-5, X is -COOH or -CONH and R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are respectively independently a hydrogen atom and a methyl group as an effective component and synthesized by a method wherein picketfence porphyrin is converted to an imidazole derivative group added compound through a Cu II complex which is, in turn, converted to an Fe II complex by using FeBr<sub>2</sub>. The above mentioned Fe II complex is combined with phosphatidyl choline or phospholipid to make it possible to provide the oxygen adsorbing and desorbing agent suitable for medical purpose high in safety in vivo.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑬ 日本国特許庁 (JP)  
⑫ 公開特許公報 (A)

⑬ 特許出願公開  
昭59—162924

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
B 01 D 53/14  
// A 61 K 31/415  
C 07 D 487/22

識別記号  
1 0 2  
A B Z

庁内整理番号  
7917—4D  
8115—4C

④ 公開 昭和59年(1984)9月13日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 10頁)

④ 酸素吸脱着剤

⑪ 特 願 昭58—38609

⑫ 出 願 昭58(1983)3月9日

⑬ 発 明 者 江島清

徳島市上吉野町2丁目9番地3号

⑭ 発 明 者 長谷川悦雄

徳島市川内町松岡13番地69

⑮ 発 明 者 松下洋一

徳島市佐古六番町12番7号

⑯ 発 明 者 土田英俊

東京都練馬区関町1丁目141番地

⑰ 出 願 人 土田英俊

東京都練馬区関町1丁目141番地

⑱ 代 理 人 弁理士 鈴江武彦 外2名

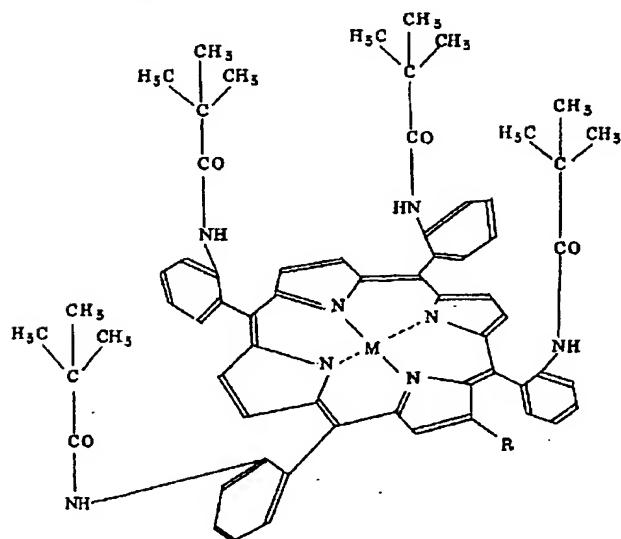
明 細 書

1. 発明の名称

酸素吸脱着剤

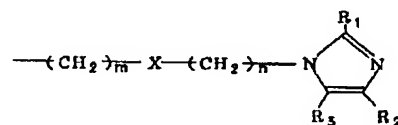
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



- 1 -

[ここで、Mは鉄(III)イオン、Rは式



(ただし、mは1または2、nは3ないし5の整数、Xは-OCONH-または-CONH-、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は各々独立に水素原子またはメチル基)で示されるイミダゾール誘導体基]で示される金属-2-置換-5,10,15,20-テトラ[α,α,α,α-(o-ピラミドフェニル)]ポルフィリン錯体を有効成分とする酸素吸脱着剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、金属-2-置換-5,10,15,20-テトラ[α,α,α,α-(o-ピラミド)フェニル]ポルフィリン錯体を有効成分とする酸素吸脱着剤、特に金属イオンが鉄Ⅱ価であり、置換基が末端にイミダゾール核を有する形のものである酸素吸脱着剤に関する。

5,10,15,20-テトラ[α,α,α,α-(o-ピラ

- 2 -

ラミド)フェニル]ポルフィリン(以下、これをピケットフェンスポルフィリンと呼ぶ)の鉄II価錯体は活性であり、大過剰モル量の軸塩基例えば1-アルキルイミダゾールまたは1-アルキル-2-メチルイミダゾールが共存すると、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン(以下、これをTHFと略す)、またはN,N-ジメチルホルムアミド(以下、これをDMFと略す)など多くの非プロトン性溶剤中、室温において酸素分子を可逆的に結合できる(J.P. Collman他, J. Am. chem. Soc., 97, 1427(1975).)。固体状態での酸素結合機能も認められている(J. P. Collman他, Pure & Appl. Chem., 50, 951(1978).)。ホスファチジルリン脂質類からなるリポソームに包埋させることによって、水系媒質中においても同様の機能が発揮されることが最近報告されている(E. Hasegawa他, Biochem. Biophys. Res. Commun., 105, 1416(1982).)。

この様な有効な機能を持つ鉄(II)-ピケットフ

- 3 -

見掛けの毒性も少ない。

(4) 活性物質が唯一成分からなっており、物性が一定である。例えばピケットフェンスヘムとイミダゾール類を混合してなる2成分系錯体では、その混合比によって酸素吸脱着特性が変化し易いがそのような欠点が解消される。

従って、本発明は、上記のようなさらに多くの利点を持つところのポルフィリン化合物を有効成分とする酸素吸脱着剤を提供することを目的とする。

エンスポルフィリン(以下、これをピケットフェンスヘムとも呼ぶ)の性質を保持でき、しかも近位塩基としてのイミダゾールを共有結合した形の金属-2-置換ピケットフェンスポルフィリン、特に2-置換ピケットフェンスヘムが得られたならば、以下に示すようなさらに多くの有用性が提供されることになるであろう。

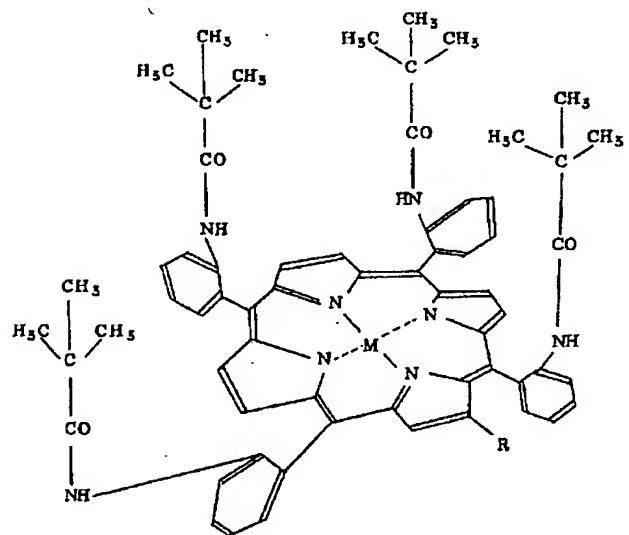
(1) 軸塩基として、外部から過剰のイミダゾール類化合物を添加することなく、それ自体酸素吸脱着機能を持った活性物質となっている。

(2) ピケットフェンスヘムの機能発現に不可欠な軸塩基としてのイミダゾール類化合物(以下、これを単にイミダゾールと呼ぶ)では、脂溶性のものが好ましいとされているが、これらは薬理活性を示す場合があり、一般に生体内高毒性である。イミダゾールを共有結合させると、以上の可能性を持つイミダゾールの大量添加を必要としない。

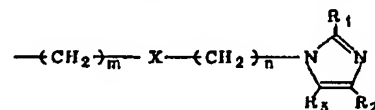
(3) イミダゾールが高分子量のポルフィリンに共有結合した形の活性物質からなっており、

- 4 -

本発明によれば、一般式



[ここで、Mは鉄(II)イオン、Rは式



- 5 -

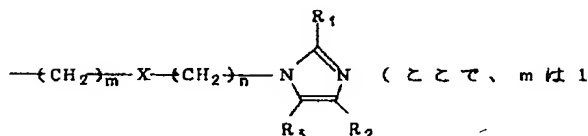
- 6 -

(ただし、 $m$  は 1 または 2、 $n$  は 3 ないし 5 の整数、 $X$  は  $-OCONH-$  または  $-CONH-$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は各々独立に水素原子またはメチル基) で示されるイミダゾール誘導体基] で示される金属 - 2 - 置換 - 5,10,15,20 - テトラ[ $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$  - (  $\alpha$  - ピラリドフェニル ) ポルフィリン錯体を有効成分とする酸素吸脱着剤。  
が提供される

すなわち、本発明によれば多くの有機溶剤中、例えばベンゼン、トルエン、THF、DMF またはトリグルセライド中など、固相中、もしくは界面活性剤を用いることにより、水系媒質中、例えば水、生理食塩水中などにおいて酸素分子を可逆的吸脱着できる材料が提供されることになるが、特に医用目的を考慮した場合、生体成分であるホスファチジルコリン類リン脂質との組み合わせにより、生体内安全性の高い酸素吸脱着剤が提供される。

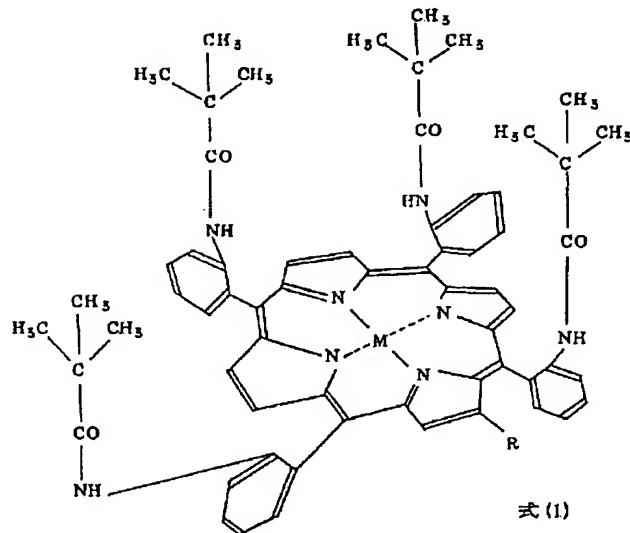
この発明で使用する一般式

- 7 -



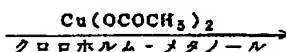
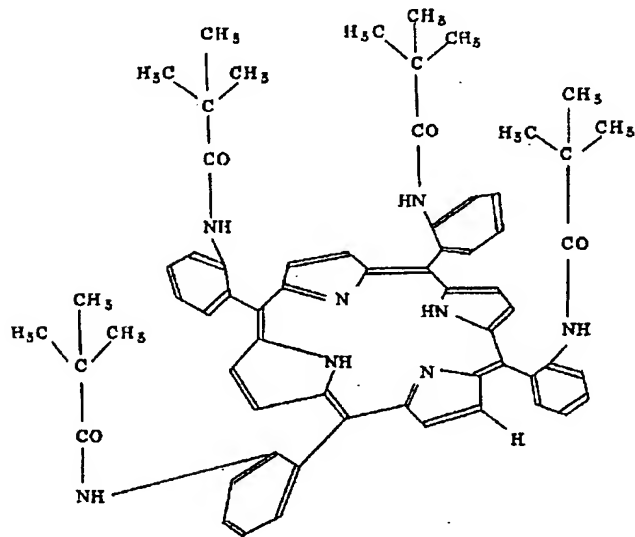
~ 2、 $n$  は 3 ~ 5、 $-X-$  は  $-OCONH-$  または  $-CONH-$  ) の形で末端にイミダゾール核を持ち、これがポルフィリン中心鉄イオンに配位できる長さの  $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}X\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$  基 (好ましくは  $m+n$  の総和が 4 ~ 7) を持っている必要がある。なお、 $R_1 \sim R_3$  は水素原子またはメチル基である。

式(1)で示される金属 - 2 - 置換 - ピケットフェンスポルフィリン錯体は例えば次の過程を経て合成することができる。



で示される金属 - 2 - 置換ピケットフェンスポルフィリン錯体では、生体内投与することを考慮すれば、 $M$  は鉄 II 価イオンであることが好ましく、それ自体活性を示すためには  $R$  が

- 8 -



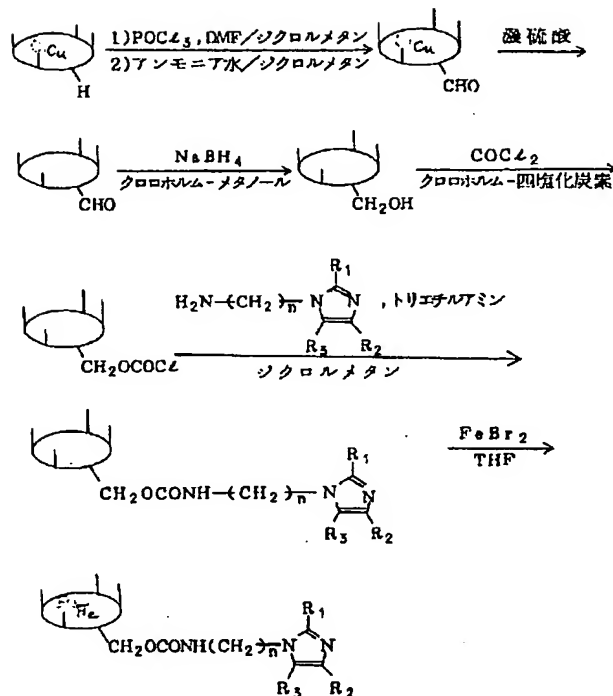
(以下、ピケットフェンスポルフィリン骨格を



で示す)

- 9 -

-10-

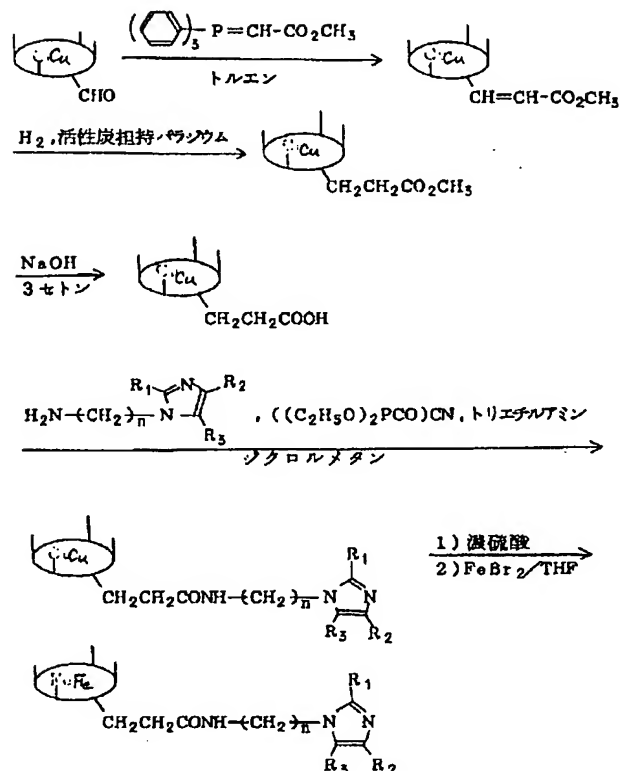


-11-

この様にして得られる金属-2-置換ピクテトフェンスポルフィリン錯体を水系媒質に分散する場合、使用される界面活性剤として、水系媒質中で上記の錯体を包埋できる疎水性領域が確保されるものであれば何れでも良いが、特に医用目的を考慮した場合では生体成分またはこれに類似するものが好ましい。例えば卵黄レシチン、大豆レシチン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジミリスチルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ホスファチジエタノールアミン、ホスファチジイノシトール、スフィンゴミエリン、コレステロールが選ばれる。これらは単独もしくはは混合成分として用いられる。

上記錯体のポルフィリン中心鉄を有機溶剤中でⅡ価の形に還元する方法としては、例えばベンゼン、トルエン、ジクロルメタン、THFまたはDMFなどの有機溶剤中、水素気流下少量の不均一還元触媒、好ましくは活性炭担持パラジウムまたはパラジウム黒を加える方法、または

-13-



-12-

T. G. Traylor 他、Bioinorg. chem., 2, 409 (1978). 記載の方法に従って18-クラウン-6の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ との錯体を当モル以上添加する方法、もしくは $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液を添加して二層系で不均一還元する方法が選ばれる。

この様にして得られた溶液から溶媒を留去し、脱酸素下で上記界面活性剤を用いて水中分散すれば鉄Ⅱ価錯体の水溶液が調製される。

水系媒質中で還元する方法としては、例えば E. Hasegawa 他、Biochem. Biophys. Res. Commun., 104, 793 (1982) に記載の方法に従って、錯体をホスファチジルコリン類リン脂質リポソーム中に包埋し、水中分散した形において、室温で $\text{NADP}^+$ 、グルコース-6-リン酸、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、フェレドキシン、フェレドキシン-NADP-リダクターゼ、及びカタラーゼを過剰モル量、添加する方法、または土田他、日化誌、255(1983)、記載の方法に従って、鉄Ⅲ価錯体に対して約20倍モル量のアスコルビン酸を添加する方法

-14-

が選ばれる。

この発明によれば、それ自体多くの溶剤中で可逆的な酸素吸脱着機能が發揮される他、多くの界面活性剤、例えばホスファチジルリン脂質を用いてその疎水領域に包埋させた形では水系媒質中でも同様の機能を持つことから、医用目的にも好都合な酸素吸脱着剤となる。

次に本発明を、実施例により詳細に説明するが、それに先立ってこの発明に使用する錯体の合成例を示す。

#### 合成例 1.

(i) J. P. Collman 他、J. Am. Chem. Soc., 97, 1427 (1975). に記載された方法に従って調製されたピケットフェンスポルフィリン 20.2 g (20 mmol) をクロロホルム 1.5 l に溶解し、沸点還流下  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  6.0 g (30 mmol) を溶解したメタノール飽和溶液を加えた。30 分間還流継続後減圧濃縮し、メタノールを加えて結晶化させた。クロロホルム-メタノールから再結晶すると、ピケットフェン

-15-

流した後室温に戻した。得られた暗緑色のインモニウ塩溶液を氷水 1.5 l に注入後、室温で濃アンモニア水 500 ml を加えて 1 時間反応する。ベンゼン/エーテル (2/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (7 cmφ × 35 cm) で精製後アセトン-メタノールから再結晶すると、2-ホルミルピケットフェンスポルフィリンの銅二価錯体 ( $\text{Cu}(\text{II})\text{-PFP}(\text{CHO})$ ) が得られた。

収量 12.8 g (収率 65.7%) , mp 260 ~ 262 °C

TLC Rf = 0.26 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , アミド), 1675 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , アルデヒド)  $\text{cm}^{-1}$  他

可視スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  423, 545, 586 nm

FDMS スペクトル  $m/e$  1099 ( $\text{M}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{65}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_5\text{Cu}_1$  として)

実測値 (計算値) H; 5.88 (5.86), C; 70.66 (70.92), N; 9.96 (10.18) %

-17-

スポルフィリンの銅二価錯体 ( $\text{Cu}(\text{II})\text{-PFP}(\text{H})$ ) が得られた。

収量 20.1 g (収率 93.8%) , 融点 (mp) > 300 °C

TLC Rf = 0.49 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , アミド)  $\text{cm}^{-1}$  他

可視スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  411, 534,

568 (肩吸収) nm

FDMS スペクトル  $m/e$  1071 ( $\text{M}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{64}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_4\text{Cu}$  として)

分析値 (計算値) H; 5.87 (6.01), C;

71.40 (71.65), N; 10.29 (10.44) %

(ii)  $\text{Cu}(\text{II})\text{-PFP}(\text{H})$  19.0 g (17.7 mmol) をジクロロメタン 1.5 l に溶解した。別に、DMF 68.5 ml (0.885 mol) と  $\text{POCl}_3$  82.5 ml (0.885 mol) を氷冷下室温以下で混合することにより調製した Vilsmeier 錯体を先の溶液に 30 分かけて室温で滴下した。8 時間沸点還

-16-

(iii)  $\text{Cu}(\text{II})\text{PFP}(\text{CHO})$  6.0 g (5.6 mmol) を濃硫酸 120 ml 中に均一溶解して 2 時間、室温で反応させた。氷冷下、7.5 N - アンモニア水/ジクロロメタン (1/1 (v/v)) 1.2 l 中に注入した。クロロホルム層を水洗、乾燥の後減圧乾固し、残渣をベンゼン/エーテル (1/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (5.5 cmφ × 35 cm) で精製した。アセトン-メタノールから再結晶して、2-ホルミルピケットフェンスポルフィリン ( $2\text{H-PFP}(\text{CHO})$ ) を得た。

収量 3.54 g (収率 60.9%) , mp 258 ~ 260 °C

TLC Rf = 0.44 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル/アセトン (8/8/1 (v/v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , アミド) 1675 ( $\nu_{\text{C=O}}$ , アルデヒド)  $\text{cm}^{-1}$  他


可視スペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  429, 521, 559, 599, 655 nm

FDMS スペクトル  $m/e$  1038 ( $\text{M}^+$ )

元素分析 ( $\text{C}_{65}\text{H}_{64}\text{N}_8\text{O}_5$  として)

-18-

実測値(計算値) H: 6.16 (6.40), C: 74.83 (75.12), N: 10.65 (10.78) %


PMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) - 2.41 (一重線, 2H, ピロール N-H), 0.068, 0.120, 0.125 (各々一重線, 36H, -CH<sub>3</sub>), 7.09 ~ 8.87 (多重線, 26H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-), 9.41 (一重線, H, ) , 9.47 (一重線, H, -CHO)。

CMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 26.45 (-CH<sub>3</sub>), 38.95, 38.84 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 115.07 ~ 149.94 (フェニル環ポルフィリン環炭素), 175.39, 175.51, 175.60 (-CONH-), 188.69 (-CHO)。

(V) 2H-PFP(CHO) 2.29 g (2.20 mmol) をクロロホルム/メタノール (5/1 (v/v)) に溶解し、NaBH<sub>4</sub> 330 mg (8.72 mmol) を加えた後室温で10分間反応させた。実施例4と全く同様に精製することにより、2-ヒドロキシメチルピクェットフェンスポルフィリン

-19-

イリン環水素, -CONH-), 8.99 (一重線,

H, ) 。

CMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 26.42 (-CH<sub>3</sub>), 38.87 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.15 (-CH<sub>2</sub>OH), 114.02 ~ 148.20 (フェニル環, ポルフィリン環炭素), 175.51, 175.77, 175.90 (-CONH-)。

(VI) 2H-PFP(CH<sub>2</sub>OH) 104 mg (0.10 mmol) をジクロルメタン 20 ml に溶解して0℃に冷却した。ホスゲン 1.0 mmol を含む四塩化炭素溶液 0.23 ml を加えた後、1時間反応させた。室温に戻してさらに1時間反応させた後、溶媒及び過剰のホスゲンを減圧留去して乾燥すると、2-クロロカルボニルオキシメチルピクェットフェンスポルフィリン (2H-PFP(CH<sub>2</sub>OCOC<sub>2</sub>Cl)) が塩酸塩の形で定量的に得られた。

TLC Rf = 0.68 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル/アセトン (5/5/1 (v/v/v))), 2H-PFP(CH<sub>2</sub>OH) は同条件で Rf = 0.44

-21-

(2H-PFP(CH<sub>2</sub>OH)) が得られた。

収量 2.22 g (収率 96.8%) mp > 300℃  
TLC Rf = 0.51 (クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690 ( $\nu_{C=O}$ , アミド), 1060 ( $\nu_{C-OH}$ ) cm<sup>-1</sup> 他、1675 ( $\nu_{C=O}$ , アルデヒド) cm<sup>-1</sup> 消失

可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda_{max}$  417, 511, 542 (肩吸収), 585, 640 nm

FDMS スペクトル m/e 1040 (M<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>65</sub>H<sub>48</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> として)

実測値(計算値) H: 6.80 (6.58), C: 74.78 (74.97), 10.65 (10.76) %

PMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) - 2.62 (一重線, 2H, ピロール N-H), 0.036, 0.051, 0.058, 0.083 (各々一重線, 36H, -CH<sub>3</sub>), 2.79 (三重線, H, -OH), 4.95 (二重線, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 7.15 ~ 8.83 (多重線, 26H, フェニル環, ポルフィリン環水素, -CONH-)

-20-

FDMS m/e 1102 (M<sup>+</sup>)

(VII) 上記(VI)で得た 2H-PFP(CH<sub>2</sub>OCOC<sub>2</sub>Cl) 110 mg (0.10 mmol) をジクロルメタン 20 ml に溶解し、1-(3-アミノプロピル)イミダゾール 125 mg (1 mmol)、トリエチルアミン 0.14 ml (1 mmol) を加えて室温で16時間反応させた。溶媒を減圧留去後水洗、乾燥し、クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2 cm  $\phi$   $\times$  20 cm) で精製することにより、2H-PFP(CH<sub>2</sub>OCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) が得られた。

収量 75 mg (収率 59.5%)

TLC Rf = 0.39 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1720 ( $\nu_{C=O}$ , ウレタン), 1690 ( $\nu_{C=O}$ , アミド) cm<sup>-1</sup> 他

可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda_{max}$  418, 512, 544 (肩吸収), 585, 640 nm

元素分析 (C<sub>72</sub>H<sub>77</sub>N<sub>11</sub>O<sub>6</sub> として)

実測値(計算値) H: 6.37 (6.51) C:

-22-

7 2.2 3 ( 7 2.5 2 ), N ; 1 2.7 8 ( 12.9 2 )  
%


PMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) - 2.6 0 (一重  
線, 2 H, ピロール N-H), 0.0 0 7, 0.0 5 1,  
0.0 7 5, 0.1 1 7 (各々一重線, 3 6 H, -CH<sub>3</sub>),  
2.0 3 (五重線, 2 H, OCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
3.1 9 (四重線, 2 H, OCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
4.0 9 (三重線, 2 H, OCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
5.0 4 (二重線, H, CH<sub>2</sub>OCONH), 5.7 3  
(多重線, 2 H, CH<sub>2</sub>OCONH), 7.0 3 ~ 8.8 3  
(多重線, 3 0 H, フェニル環, ポルフィリン  
環, 及びイミダゾール環炭素, -CONH-).

CMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 2 6.4 5  
(-CH<sub>3</sub>), 3 1.4 3, 3 7.7 8, 4 4.2 1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
3 8.8 9 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6 1.3 2 (CH<sub>2</sub>OCONH),  
1 1 4.3 7 ~ 1 5 1.2 2 (フェニル環, ポルフィリン  
環, 及びイミダゾール環炭素), 1 5 6.3 7  
(-OCONH-), 1 7 5.4 6, 1 7 5.7 2, 1 7 6.1 6  
(-CONH-).

(vii) 2H-PFP(CH<sub>2</sub>OCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sub>3</sub>) 3 8 mg

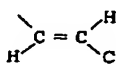
-23-

## 合成例 2.

(i) Cu(II)-PFP(CHO) 8 8 mg ( 0.0 8 mmol )  
をトルエン 2 5 ml に溶解し、P=CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
( mp 1 6 2 ~ 1 6 3 °C ) 4 0 0 mg ( 1.2 mmol )  
を添加後 2 0 時間沸点還流した。反応後 1 0 %  
クエン酸水溶液、水、5 % - 炭酸ナトリウム  
水溶液、水の順で洗浄後、硫酸マグネシウム上  
で乾燥、次に減圧乾固した。残渣をベンゼン/  
エーテル (1/1 (v/v)) を溶媒としたシリカゲルカ  
ラム ( 2 cm φ × 2 0 cm ) を用いて精製すること  
により、シス、およびトランス-体の  
Cu(II)-PFP(CH=CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) を得た。

(A) トランス - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)  
収量 5 4.0 mg ( 収率 5 8.4 % )  
TLC Rf = 0.3 3 ( シリカゲルプレート, ベンゼ  
ン/エーテル (4/5 (v/v)) )。

I R スペクトル (KBr) 1 7 2 5 ( ν<sub>C=O</sub>, エステ  
ル ), 1 6 9 0 ( ν<sub>C=O</sub>, アミド ), 1 6 2 5

( ν<sub>C=C</sub>,  ) cm<sup>-1</sup> 他。

-25-

( 0.0 3 2 mmol ) を THF 1 0 ml に溶解して窒素  
気流中、沸点還流下に FeBr<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O 9 2.1 mg (0.32  
mmol) とピリジン 0.0 2 6 ml ( 0.3 2 mmol ) を  
加えた。2.5 時間同温度で反応させた後減圧乾  
固し、クロロホルム/メタノール (10/1 (v/v))  
を溶媒としたシリカゲルカラム ( 2 cm φ × 2 0 cm )  
で精製する方法で鉄三価イオンが対イオン Br<sup>-</sup>  
をもって導入された形の錯体 Fe(III)·Br<sup>-</sup> -  
PFP(CH<sub>2</sub>OCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N<sub>3</sub>) を得た。

収量 3 0 mg ( 収率 7 1.0 % )

TLC Rf = 0.2 7 ( シリカゲルプレート, クロロ  
ホルム/メタノール (10/1 (v/v)) )

I. R スペクトル (KBr) 1 7 2 5 ( ν<sub>C=O</sub>, ウレタ  
ン ), 1 6 9 0 ( ν<sub>C=O</sub>, アミド ) cm<sup>-1</sup> 他  
可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> 4 1 7, 5 0 5,

5 7 5, 6 4 0, 6 5 7 (肩吸収) nm

元素分析 ( C<sub>72</sub>H<sub>75</sub>N<sub>11</sub>O<sub>6</sub>FeBr<sub>1</sub> として )

実測値 ( 計算値 ) H ; 5.6 0 ( 5.7 0 ), C ;  
6 4.8 0 ( 6 5.2 1 ), N ; 1 1.3 8 ( 1 1.6 2 ) %

-24-

可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> 4 2 2, 5 4 2,  
5 8 1 nm

FDMS スペクトル m/e 1 1 5 6 (M<sup>+</sup>)

元素分析 ( C<sub>68</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>Cu<sub>1</sub> として )

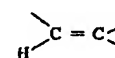
実測値 ( 計算値 ) H ; 5.7 8 ( 5.9 2 ), C ;  
7 0.3 3 ( 7 0.6 0 ), N ; 9.6 0 ( 9.6 9 ) %

(B) シス - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

収量 9.3 mg ( 収率 1 0.1 % )

TLC Rf = 0.4 7 ( シリカゲルプレート, ベンゼ  
ン/エーテル (4/5 (v/v)) )。

I R スペクトル (KBr) 1 7 2 0 ( ν<sub>C=O</sub>, エステ  
ル ), 1 6 9 0 ( ν<sub>C=O</sub>, アミド ), 1 6 3 0

( ν<sub>C=C</sub>,  ) cm<sup>-1</sup> 他。

可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> 4 1 6, 5 3 8,  
5 7 4 nm

FDMS スペクトル m/e 1 1 5 6 (M<sup>+</sup>)

元素分析 ( C<sub>68</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>Cu<sub>1</sub> として )

実測値 ( 計算値 ) H ; 5.8 5 ( 5.9 2 ), C ;  
7 0.3 9 ( 7 0.6 0 ), N ; 9.5 5 ( 9.6 9 ) %

-26-



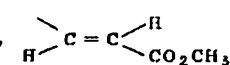
(iii) トランス - Cu(II)-PFP(CH=CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

5.4 ㍑ (0.047 mmol) を THF 2.0 ml に溶解した。1.0 ㍑ - 活性炭担持パラジウム 1.00 ㍑ を添加して、水素気流下常温常圧で接触還元反応を6時間おこなった後、触媒を除去し、次いで溶媒を減圧留去した。残液を、ベンゼン/エーテル (1/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2.8 cmφ × 40 cm) で精製することにより、2-(2-メトキシカルボニル)エチルピクェトフェンスポルフィリンの銅二価錯体 (Cu(II)-PFP((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)) が得られた。

収量 3.5.5 ㍑ (収率 65.6%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.50 (シリカゲルプレート, ベンゼン/エーテル (1/1(v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1730 (ν<sub>C=O</sub>, エステル), 1690 (ν<sub>C=O</sub>, アミド) cm<sup>-1</sup> 他、

1625 (ν<sub>C=C</sub>, ) cm<sup>-1</sup> 消失。

可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> 415, 538, 572 (肩吸収), 622 nm。

-27-

実測値 (計算値) H; 5.84 (5.99), C; 70.00 (70.29), N; 9.54 (9.79) %

(iv) Cu(II)-PFP((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH) 1.5 ㍑ (0.013 mmol) をジクロロメタン 1.0 ml に溶解して塩化チオニル 0.05 ml (0.69 mmol) を加えた。2時間沸点還流後減圧乾固した。ジクロロメタン 1.0 ml に再溶解後氷冷し、0~5℃の溶液とした。1-(5-アミノペンチル)-2-メチルイミダゾール・2塩酸塩 (mp 142~143℃; 合成法については、例えば E. Tsuchida 他, Bull. Chem. Soc. Jpn., 55, 1890 (1982) に詳述されている) 3.2 ㍑ (0.013 mmol) を常法に従って脱塩酸し、トリエチルアミン 0.01 ml (0.072 ml) を含むジクロロメタン 5 ml に溶解した。これを先の溶液中に滴下し、0~5℃で1時間反応した後室温に戻し一夜放置した。同量の水で2回洗浄後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をクロロホルム/メタノール (10/1(v/v)) 溶媒を用いたシリカゲルカラム (2 cmφ × 20 cm) で精製することにより、Cu(II)-

-29-

FDMS スペクトル m/e 1158 (M<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>68</sub>H<sub>70</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>Cu<sub>1</sub> として)

実測値 (計算値) H; 5.89 (6.09), C; 70.20 (70.48), N; 9.44 (9.67) %

(iii) Cu(II)-PFP((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 2.3.2 ㍑

(0.02 mmol) をアセトンに溶かし、常法に従って水酸化ナトリウム水溶液共存下で加水分解することにより、2-カルボキシエチルピクェトフェンスポルフィリンの銅二価錯体 (Cu(II)-PFP((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH)) が得られた。

収量 1.6.7 ㍑ (収率 72.9%)

TLC R<sub>f</sub> = 0.25 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (20/1(v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1710 (ν<sub>C=O</sub>, カルボン酸), 1690 (ν<sub>C=O</sub>, アミド) cm<sup>-1</sup> 他、1730 (ν<sub>C=O</sub>, エステル) cm<sup>-1</sup> 消失。

可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> 415, 537, 573 (肩吸収), 622 nm

FDMS スペクトル m/e 1143 (M<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>67</sub>H<sub>68</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>Cu<sub>1</sub> として)

-28-

PFP((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N<sup>+</sup>)) が得られた。

収量 1.2.0 ㍑ (70.8%)


TLC R<sub>f</sub> = 0.27 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (10/1(v/v)))


IR スペクトル (KBr) 1690, 1665 (ν<sub>C=O</sub>, アミド) cm<sup>-1</sup> 他、1710 (ν<sub>C=O</sub>, カルボン酸) cm<sup>-1</sup> 消失。

可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>) λ<sub>max</sub> 415, 537, 572 (肩吸収), 620 nm

元素分析 (C<sub>76</sub>H<sub>83</sub>N<sub>11</sub>O<sub>5</sub>Cu<sub>1</sub> として)

実測値 (計算値) H; 6.21 (6.46), C; 70.28 (70.54), N; 11.69 (11.90) %

(v) Cu(II)-PFP((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N<sup>+</sup>)) 9 ㍑ (0.007 mmol) を合成例 1 (iii) で示したと全く同様にして脱銅イオン化をおこなった後合成例 1 (vii) に従って鉄イオン導入すると、全く同様にして鉄 III 価錯体

Fe(III)-Br<sup>-</sup>-PFP((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N<sup>+</sup>)) が得られた。

-30-

収量 7.1 ㍑ (収率 74.2%)

TLC Rf=0.24 (シリカゲルプレート, クロロホルム/メタノール (10/1(v/v)))

IR スペクトル (KBr) 1690, 1665 ( $\nu_{C=O}$ , アミド)  $cm^{-1}$  他。

可視スペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda_{max}$  416, 508,

576, 640, 674 (肩吸収)  $cm^{-1}$ 。

FDMS m/e 1285 ((M+1)<sup>+</sup>)

元素分析 (C<sub>74</sub>H<sub>83</sub>N<sub>11</sub>O<sub>5</sub>Fe<sub>1</sub>Br<sub>1</sub> として)

実測値 (計算値) H: 5.97 (6.12), C: 66.54

(66.81), N: 11.02 (11.28)%

以下に実施例を示す。

#### 実施例 1.

Fe(III)·Br<sup>⊖</sup>-PFP(CH<sub>2</sub>CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-N<sup>⊕</sup>) 1.3 ㍑をベンゼン 10 ml に溶解し、これに 10 ㍑-活性炭担持パラジウム 2 ㍑を添加した。水素気流下 10 分間接触還元した後、水素気流下上記の触媒を分別することにより鉄 II 価錯体溶液を得た。この場合の Q 帯スペクトルは  $\lambda_{max}$  539 nm (第 1 図曲線 a) であった。得られた溶液に

-31-

のスペクトル変化挙動 (J. P. Collman 他, J. Am. Chem. Soc., 97, 1427 (1975), 参照) によく対応しており、窒素、酸素の吹き込みに伴って、スペクトルの可逆的な繰り返し変化 (表 1) が認められた。

表 1

	$\lambda_{max}(nm)$	
	還元型	酸素錯体
Fe(II)-PFP(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -N <sup>⊕</sup> CH <sub>3</sub>	534 559	544
ピケットフェン <sup>⊖</sup> -1,2-ジメチルイミダゾール	535 562	544

#### 実施例 3.

Fe(III)·Br<sup>⊖</sup>-PFP(CH<sub>2</sub>CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-N<sup>⊕</sup>) 0.7 ㍑ (5.2 × 10<sup>-7</sup> mol) と卵黄ホスファチジルコリン 7.6 ㍑ (0.104 mmol) のクロロホルム/メタノール (9/1(v/v)) 溶液を丸底フラスコで減圧乾固し、器壁に薄膜を調製した後、0.05 M-リン酸緩衝液 (pH 7.4) 9 ml を加えて振とうし乳濁溶液とした。水浴中窒素雰囲気下で

-33-

室温で酸素ガス (1 気圧) を 30 秒間吹き込むことによってスペクトル  $\lambda_{max}$  は 544 nm (第 1 図曲線 b) に移行した。次に窒素ガス (1 気圧) を 2 分間導入することによって、 $\lambda_{max}$  は完全に元の位置に戻った。次に大気と接触させて放置し、10 分間隔毎にスペクトル測定した (第 1 図曲線 b~e) と、酸素を吸着した状態 (酸素錯体) の半寿命が 5 時間であった。なお同条件下でピケットフェン<sup>⊖</sup>と N-メチルイミダゾールとの錯体 (両者の比 1 対 5) は半寿命 3 時間であった。

#### 実施例 2.

Fe(III)·Br<sup>⊖</sup>-PFP(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-N<sup>⊕</sup>CH<sub>3</sub> 1.4 ㍑を用いた他は実施例 1. で述べたと全く同様にして鉄 II 価錯体を調製し、次に酸素ガスを導入することによって酸素錯体を得た。各々に対応して得られた Q 帯スペクトル変化は、ベンゼン (25°C) 中でのピケットフェン<sup>⊖</sup>と 1,2-ジメチルイミダゾールからなる錯体

-32-

30 分間超音波攪拌して可溶化した後 NADP<sup>+</sup> 1 ㍑、グルコース-6-リン酸 8 ㍑、フェレドキシン 0.02 ㍑、フェレドキシン-NADP リダクターゼ 0.1 ㍑およびカタラーゼ 0.05 ㍑を先に用いた緩衝液 1 ml に溶解した形添加した。窒素ガスを 30 分間通気した後グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ 0.06 ㍑を加えて密栓下室温で一晩反応することにより鉄 II 価錯体溶液を得た。この場合の Q 帯スペクトルは  $\lambda_{max}$  538, 563 nm (第 2 図曲線 a) であった。得られた溶液に室温で酸素ガス (1 気圧) を 30 秒吹き込むことによってスペクトル  $\lambda_{max}$  はただちに 544 nm (第 2 図曲線 b) に移行した。次に窒素ガス (1 気圧) を 2 分間導入することによって、 $\lambda_{max}$  は元の位置に戻ることから酸素を可逆的吸脱着することが確認された。

#### 実施例 4.

Fe(III)·Br<sup>⊖</sup>-PFP(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-N<sup>⊕</sup>CH<sub>3</sub> を用いた他は、実施例 3. と全く同じ条件で鉄 II 価

-34-

錯体水溶液を調製し、次に酸素ガスを導入することによって酸素錯体を得た。各々に対応して得られたスペクトル変化は、同様の条件で調製されたピケットフェンスヘムと1-ラウリル-2-メチルイミダゾール(両者のモル比; 1対50)からなる錯体のスペクトル変化挙動(E. Hasegawa 他, Biochem. Biophys. Res. Commun., 105, 1416 (1982))に類似しており、酸素、酸素の繰り返し吹き込みに対して、対応するスペクトル変化(表2)が可逆性を似て認められた。

表 2

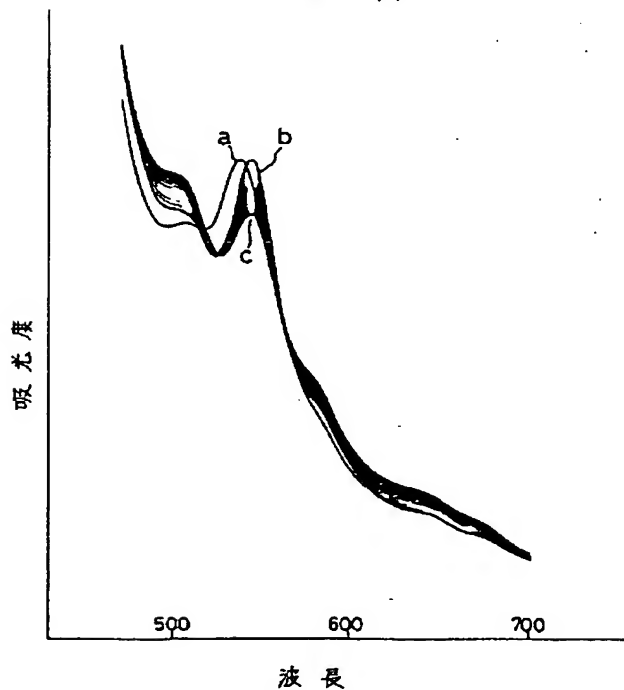
	$\lambda_{\max}(\text{nm})$		
	還元型 酸素錯体		
$\text{Fe(II)-PFP}((\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}^{\text{CH}_3})$	534	560	545
ピケットフェンスヘム-1-ラウリル-2-メチルイミダゾール錯体	535	562	546

実施例 5、6

コレステロール 10 mg を添加した他は実施例

-35-

第 1 図



3 及び 4 に従って全く同様に鉄 II 価錯体溶液を調製した後、酸素、酸素導入することにより、表 3 に示されるスペクトルの可逆変化が連続的に認められた。

表 3

	$\lambda_{\max}(\text{nm})$		
	還元型 酸素錯体		
$\text{Fe(II)-PFP}((\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}^{\text{CH}_3})$	538	563	544
$\text{Fe(II)-PFP}((\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}^{\text{CH}_3})$	534	560	544

#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図はこの発明に従って実施例 1 において調製されたベンゼン溶液中での  $\text{Fe(II)-PFP}((\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{N}^{\text{CH}_3})$  錯体の酸素、酸素吹き込みに伴う可逆変化、及び大気接触に伴う経時変化を示すスペクトル線図、第 2 図は、この発明に従って実施例 3 において調製された卵黄ホスファチジルコリンリポソームに包埋された上記錯体の酸素吹き込みに伴う可逆スペクトル線図。

-36-

第 2 図

